



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

REC'D 16 FEB 2005

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03293085.1

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung-Nr.:
Application no.: 03293085.1
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 10.12.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse de dérivés de l'acide (2S, 3aS, 7aS) - 1 - [(S)-
alanyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique et application à la synthèse du
perindorpil

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

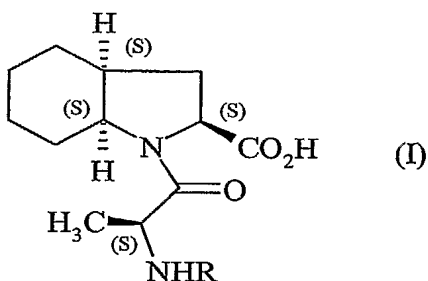
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE (2S, 3aS, 7aS)-
1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DÉFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

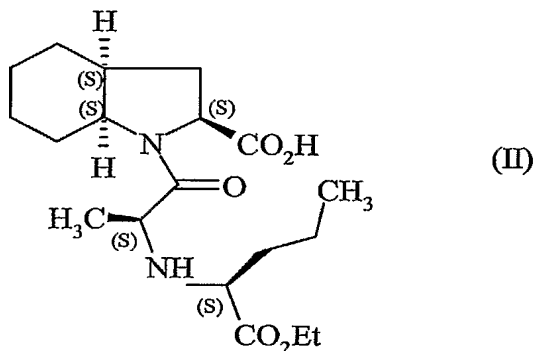
**INVENTEURS : T. DUBUFFET
J-P LECOUE**

La présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amino,

5 et leur application à la synthèse du perindopril de formule (II) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

10 Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies
15 cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

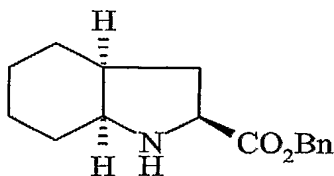
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine en présence de dicyclohexylcarbodiimide, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

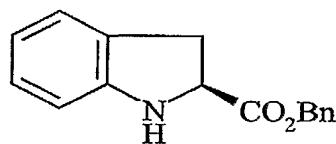
Ce procédé présente des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse du perindopril qui utilise d'autres agents de couplage.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IIIa) ou (IIIb) :



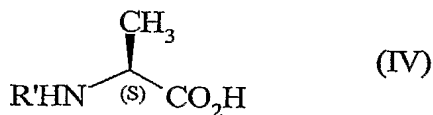
(IIIa)



(IIIb)

ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIIa) ou (IIIb) avec un acide minéral ou organique,

avec le dérivé de l'alanine de formule (IV) :



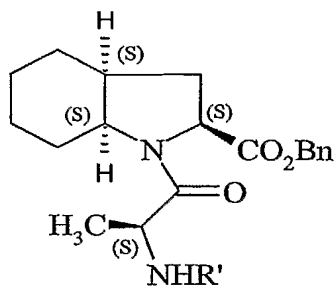
(IV)

dans laquelle R' représente un groupement protecteur de la fonction amino,

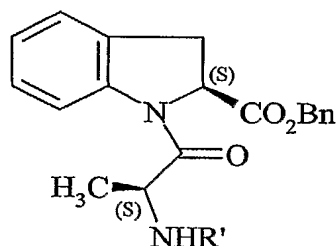
en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,
- 5 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- 10 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphthalimide,
- dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide,
- dicyclohexylcarbodiimide /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphthalimide,
- 15 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
- O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
- benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
- 20 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
- chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
- chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- 25 N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine,
- O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylénamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
- 30 tétrafluoroborate /1-hydroxybenzotriazole,

- O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /N-méthylmorpholine,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /collidine,
- 5 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,
O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate,
- 10 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,
O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,
O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
- 15 benzotriazole,
O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
anhydride propanephosphonique,
imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique,
et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,
- 20 en présence éventuelle de base,
pour conduire respectivement au composé de formule (Va) ou (Vb), selon que l'on est parti
du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :



(Va)



(Vb)

dans laquelle R' est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium, pour conduire au produit de formule (I).

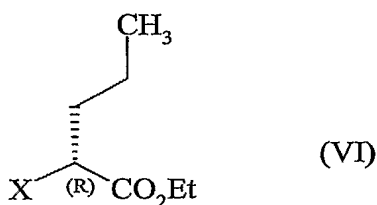
Parmi les groupements protecteurs de la fonction amino utilisables dans la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les groupements tert-butyloxycarbonyl, benzyle et benzyloxycarbonyl.

L'hydrogénation catalytique du composé de formule (Va) est préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.

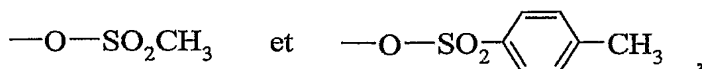
L'hydrogénation catalytique du composé de formule (Vb) est préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 35 bars.

10 Le composé de formule (I) ainsi obtenu est ensuite soumis, le cas échéant, à une réaction de déprotection de la fonction amino, suivie d'une réaction de couplage, soit avec le 2-oxopentanoate d'éthyle dans des conditions d'amination réductrice,

soit avec un composé de formule (VI) :



15 dans laquelle X représente un groupement partant choisi parmi atome d'halogène,



pour conduire au perindopril optiquement pur, que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Exemple 1 : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique / méthode 1 :*

Stade A : *(2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle :*

- 5 Dans un réacteur sous agitation sont introduits 200 g du paratoluènesulfonate de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique, 65 ml de triéthylamine, 1 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante, 87 g de N-[tert-butyloxycarbonyl]-(S)-alanine, et 175 g de O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate. Le mélange hétérogène est ensuite
10 porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.
Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

Stade B : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

- Le résidu obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 200 ml de
15 méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 26 g de charbon palladié à 5% en suspension dans 80 ml de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 640 ml d'eau.
Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.
Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du
20 méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement de 94%.

Exemple 2 : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique / méthode 2 :*

- Stade A :** *(2S)-1-[(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl]-2,3-dihydro-
25 1H-indole-2-carboxylate de benzyle :*

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 200 g du paratoluènesulfonate du 2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylate de benzyle, 66 ml de triéthylamine, 1 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante, 89 g de N-[tert-butyloxycarbonyl]-(*S*)-alanine, et 151 g de O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
5 tétrafluoroborate. Le mélange hétérogène est ensuite porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

Stade B : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

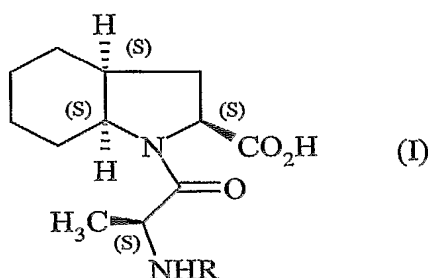
10 Le résidu obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 200 ml de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 26 g de charbon palladié à 5% en suspension dans 80 ml de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 640 ml d'eau.

Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène
15 nécessaire à la débenzylation, puis le mélange est porté à une température comprise entre 50 et 100°C et hydrogéné sous une pression de 30 bars, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène nécessaire à l'hydrogénation du cycle.

Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu.

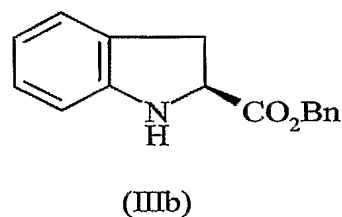
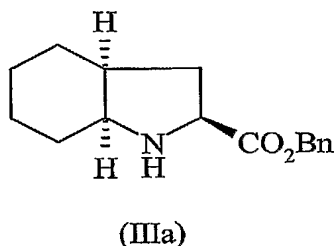
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I)



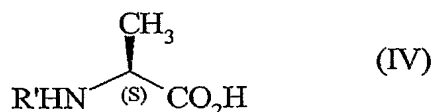
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la
5 fonction amino,

caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IIIa) ou (IIIb) :



ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIIa) ou (IIIb) avec un acide minéral ou
organique,

10 avec le dérivé de l'alanine de formule (IV) :



dans laquelle R' représente un groupement protecteur de la fonction amino,

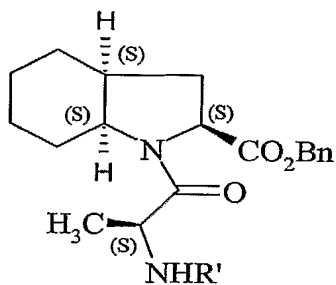
en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :

(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,

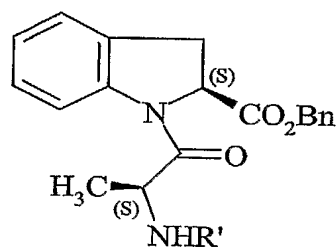
15 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- 5 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphthalimide, dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide, dicyclohexylcarbodiimide /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- 10 dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphthalimide, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
- 15 benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate, chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- 20 chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate, N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine, O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylènamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- 25 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /1-hydroxybenzotriazole, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /N-méthylmorpholine, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /collidine,
- 30 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

- O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-benzotriazole,
- O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
- 5 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,
- O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,
- O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
- 10 benzotriazole,
- O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, anhydride propanephosphonique,
- imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique, et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,
- 15 en présence éventuelle de base,
- pour conduire respectivement au composé de formule (Va) ou (Vb), selon que l'on est parti du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :



(Va)



(Vb)

dans laquelle R' est tel que défini précédemment,

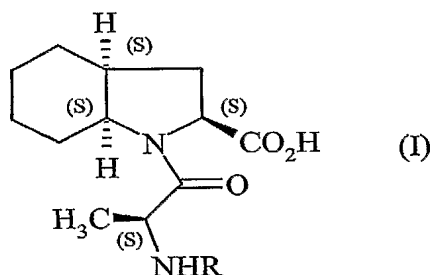
- 20 que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium, pour conduire au produit de formule (I).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule (IIIa).
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule (IIIb).
- 5 4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation du composé de formule (Va) est effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation du composé de formule (Vb) est effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre
10 10 et 35 bars.
6. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir du composé de formule (I), caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE L'ACIDE (2S, 3aS, 7aS)-
1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET
APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

5 Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



10 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la
fonction amino.

Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

PCT/FR2004/003167

